

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926

THÈSE

N°

226

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

PAR

Jean CHANOT

Né à Oran, le 15 juillet 1901
Ancien interne des Hôpitaux de Reims

L'EXTRAIT MÉTHYLIQUE
DE
BACILLES DE KOCH

Contribution à l'étude de son action dans les Tuberculoses

Président : M. P. CARNOT, *professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

48, RUE RACINE, 45

—
1926

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jean CHANOT

Né à Oran, le 15 juillet 1901
Ancien interne des Hôpitaux de Reims

L'EXTRAIT MÉTHYLIQUE

DE

BACILLES DE KOCH

Contribution à l'étude de son action dans les Tuberculoses

Président : M. P. CARNOT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, RUE RACINE, 45

1926

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie.	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	N...
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Clinique médicale	
Hygiène et clinique de la première enfance	GILBERT.
Clinique des maladies des enfants.	BEZANÇON.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	ACHARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	WIDAL.
Clinique des maladies du système nerveux	MARFAN.
Clinique des maladies infectieuses	NOBÉCOURT.
	H. CLAUDE.
	JEANSELME.
	GUILLAIN.
	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Sans chaire	ROUVIÈRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . . Pathologie médicale.
 ALGLAVE . . . Pathologie chirurgicale.
 AUBERTIN . . . Pathologie médicale.
 BASSET . . . Pathologie chirurgicale.
 BAUDOUIN . . . Pathologie médicale.
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE . . . Chimie biologique.
 BRANCA . . . Histologie.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET . . . Pharmacologie et matière médicale.
 CADENAT . . . Pathologie chirurgicale.
 CHAMPY . . . Histologie.
 CHIRAY . . . Pathologie médicale.
 CLERC . . . Pathologie médicale.
 DEBRÉ Hygiène.
 I. de JONG . . . Anatomie pathologique.
 DUVOIR . . . Médecine légale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FIESSINGER . . . Pathologie médicale.
 FOIX Pathologie médicale.
 GARNIER . . . Pathologie expérimentale¹⁰
 HARVIER . . . Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER . . . Urologie.

MM.

HOVELACQUE . . . Anatomie.
 JOYEUX Parasitologie.
 LABBÉ (Henri) . . . Chimie biologique.
 LARDENNOIS . . . Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER . . . Obstétrique.
 LEMAITRE . . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEMIERRE . . . Pathologie médicale.
 LÉVY-SOLAL . . . Obstétrique.
 LHERMITTE . . . Pathologie mentale.
 LIAN Pathologie médicale.
 MATHIEU . . . Pathologie chirurgicale.
 METZGER . . . Obstétrique.
 MOCQUOT . . . Pathologie chirurgicale.
 MONDOR . . . Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 MULON Histologie.
 PHILIBERT . . . Bactériologie.
 RIBIERRE . . . Pathologie médicale.
 RICHET Fils . . . Physiologie.
 TANON Pathologie médicale.
 VAUDESCAL . . . Obstétrique.
 VERNE Histologie.
 VILLARET . . . Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

GOUGEROT . . . Pathologie médicale.
 GUÉNIOT . . . Obstétrique.

MM.

RETTERER . . . Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM.

AUVRAY. . . Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. . Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAYASTINE. Clinique médicale.
LEREBOULLET. Clinique médicale in-
fantile.

MM.

LÉRI. Clinique médicale.
LÉPER. . . . Clinique médicale.
PROUST. . . . Clinique chirurgicale.
RATHERY. . . Clinique médicale.
SCHWARTZ. . Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.		Stomatologie.
CHAILLAY BERT		Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

À MON PERE

Affection et reconnaissance filiales.

A MA SŒUR

A MON FRERE

Attachement inaltérable.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR POZZI

*Gage de mon profond respect et de
ma vive gratitude pour la bienveillance
et l'enseignement qu'il me prodigua
au début de mes études médicales.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LANGLET

*Faible témoignage de reconnais-
sance pour l'amitié et la confiance
dont il a bien voulu m'honorer.*

A MES MAÎTRES DE L'HOPITAL DE REIMS

A MONSIEUR LE DOCTEUR REMILLY

*Témoignage de remerciements pour
la grande bienveillance dont il fit tou-
jours preuve à notre égard.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR WAPLER

A MES MAITRES DE L'HOPITAL DE VERSAILLES

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL CARNOT

Professeur de thérapeutique à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin des Hôpitaux de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu me faire l'honneur
de présider cette thèse.*

L'EXTRAIT MÉTHYLIQUE DE BACILLES DE KOCH

Contribution à l'étude de son action dans les Tuberculoses

INTRODUCTION

L'immense mortalité causée par la tuberculose, tant en France qu'à l'étranger a, depuis longtemps, incité les savants à rechercher pour cette maladie un agent thérapeutique curatif.

Durant le XIX^e siècle, des travaux nombreux effectués dans les différents laboratoires nous ont acquis des données précises sur son étiologie, son anatomie pathologique, son agent pathogène et sur les réactions de l'organisme vis-à-vis du bacille de Koch.

Dés essais thérapeutiques basés sur ces découvertes ayant été maintes fois tentés, mais, aucun traitement n'ayant pu s'imposer, la médication spécifique restait à trouver.

Deux médications récentes retinrent cependant, tout particulièrement mon attention : la vaccination par le B. C. G. chez les nourrissons et le traitement de la tuberculose de l'âge adulte par l'extrait méthylique.

Aussi, est-ce avec un vif intérêt que, durant mon séjour à l'hôpital de Versailles dans le service des tuberculeux du Dr Wapler, j'étudiai les effets de l'extrait méthylique des bacilles de Koch sur les différentes formes de tuberculose et que je l'expérimentai personnellement chez des malades gravement atteints, refusés par les sanatoria.

L'EXTRAIT MÉTHYLIQUE DE BACILLES TUBERCULEUX

I. — Préparation. Propriétés biologiques

Avant d'aborder l'étude de la préparation et des propriétés biologiques de l'extrait méthylique nous devons rappeler la composition chimique du bacille de Koch.

Pour les différents auteurs et, par les procédés de « l'analyse immédiate », cires et graisses, protéines, phosphatides sont les principaux constituants des bacilles tuberculeux.

Pour MM. Boquet et Nègre, les protéines et les phosphatides forment des complexes qu'il est assez difficile de séparer en corps plus simples. Ces complexes sont solubles dans l'alcool éthylique et méthylique mais, cette solubilité n'est complète qu'après une extraction préalable des cires et des graisses par un solvant approprié dont le plus actif est l'acétone.

Les phosphatides du bacille de Koch peuvent être obtenus dans un état de pureté suffisant en traitant successivement les corps microbines par l'acétone et l'alcool méthylique absolu; pour étudier expérimentalement ces substances il suffit d'extraire les phosphatides de leur solution méthylique. « Le soluté mé-

« thylique est additionné d'abord goutte à goutte
« puis, plus rapidement, sans cesser d'agiter le mélange, d'une quantité égale d'eau distillée. L'émulsion
« laiteuse, ainsi obtenue est portée au bain-marie à
« 48°-50° et distillée dans le vide jusqu'à évaporation
« complète de l'alcool.

« Cette émulsion dont un centimètre cube correspond
« à un centigramme de corps microbiens desséchés et
« à 5 centigrammes de corps microbiens frais, lavés,
« conserve les propriétés fixatrices de la solution alcoolique primitive. »

Ces phosphatides fixent l'alexine en présence du sérum des tuberculeux et se comportent d'autre part comme un véritable antigène.

In vivo, en injectant à quatre reprises, tous les deux jours, à la dose de 2 à 3 centimètres cubes, l'émulsion préparée comme il vient d'être dit, on provoque une abondante formation d'anticorps que met en évidence la réaction de Bordet et Gengou avec l'extrait méthylique correspondant.

In vitro, cet extrait méthylique se comporte comme un antigène très actif en présence d'un sérum de lapin traité par des injections de bacilles totaux; par contre, les bacilles totaux sont un mauvais antigène vis-à-vis des mêmes sérums. Ce fait paraît être attribuable à l'état physique des substances actives qui se présentent sous la forme de grains très fins dans les émulsions des lipoides et offrent ainsi une masse de surface considérable, alors que, dans les corps microbiens, ces mêmes substances sont en partie incluses, masquées

et n'entrent en contact que par une surface minime avec les anticorps sériques.

Chez les animaux neufs, les réactions aboutissant à la formation des anticorps sont d'autant plus intenses que les substances injectées sont chimiquement plus complexes et plus riches en protéines inaltérées; *in vitro*, la plus grande activité appartient à des substances de composition relativement simple, plus particulièrement aux phosphatides.

II. — Etude expérimentale

Pour justifier les tentatives de traitement faites chez l'homme, nous ne retiendrons de toutes les expériences de Boquet et Nègre sur les petits animaux de laboratoire (lapins et cobayes) que les résultats obtenus montrant :

a) L'influence de l'extrait méthylique par rapport aux divers constituants du bacille de Koch;

b) L'absence d'hypersensibilité de l'organisme vis-à-vis de ce produit malgré la formation abondante dans le sang de substances se comportant comme des anticorps;

c) Les doses et la voie d'introduction à employer.

A. — La plupart des animaux traités par l'extrait méthylique antigène ont survécu de un à cinq mois aux témoins en se maintenant en bon état jusque dans les dernières périodes de leur maladie. Les cobayes présentaient dans la moitié des cas des lésions localisées aux

ganglions lymphatiques et à la rate et les lapins des tubercules pulmonaires moins confluent que chez les témoins. Dans les autres organes, exceptionnellement atteints, on trouvait parfois des lésions en voie de sclérose.

La tuberculine et les corps bacillaires dégraissés se sont montrés sans effet sur l'évolution de la tuberculose des animaux de laboratoire qui sont morts dans les mêmes délais et avec les mêmes lésions que les témoins. Les graisses et cires bacillaires, solubles dans l'acétone, accélèrent, au contraire, l'extension de la tuberculose à tous les organes, aux reins en particulier.

Si l'on étudie l'action des autres solvants, on observe que tous les animaux, traités par les extraits chloroformique et trichloréthylénique, sont morts, du soixantième au cent-dixième jours, avec les mêmes lésions et dans les mêmes délais que les témoins. Les animaux traités par l'extrait éthéré de bacilles de Koch se comportent comme les animaux traités par les extraits méthyliques des mêmes bacilles; toutefois, ces extraits provoquent la formation de nodules au point d'inoculation.

C'est donc l'extrait méthylique qui a, sur l'évolution de la tuberculose, l'influence la plus heureuse. Cette efficacité est d'autant plus grande que la solubilisation des graisses par l'acétone est plus complète.

B. — L'extrait méthylique n'exerce aucune action sensibilisante chez l'animal neuf, lapin ou cobaye, et aucune action déchainante chez l'animal préparé par des injections d'extraits homologues ou de bacilles vivants ou morts. Contenant des traces de tuberculine,

cette dernière n'exerce aucune action favorable ou défavorable sur la tuberculose, car les lapins tuberculeux traités par la fraction tuberculinique de l'antigène séparée du flocculat constitué par les lipoides bacillaires meurent dans les mêmes délais que les témoins.

C. — Ayant recherché les doses et la voie d'introduction à employer MM. Boquet et Nègre constatèrent que les doses faibles d'antigène répétées deux fois par semaine sont plus efficaces que les doses excessives. Ils obtinrent par les diverses voies d'introduction des résultats identiques.

A fortes doses, la voie veineuse produisant dans la moitié des cas environ une légère réaction thermique, il semble préférable, chez l'homme, de s'en tenir aux injections sous-cutanées ou intramusculaires; encore faut-il savoir que ces injections peuvent être suivies de réactions locales oedémateuses avec ou sans élévation de température. Cette réaction se produisant avec les mêmes caractères chez les animaux neufs et les animaux tuberculeux, MM. Boquet et Nègre ont pensé qu'elle devait être attribuée non aux effets de la tuberculine, mais aux acides gras libres de l'extrait, ou libérées dans les tissus injectés.

III. — Études cliniques

Nous étudierons successivement la médication par l'extrait méthylique au cours des affections bacillaires : pulmonaire, cutanéomuqueuse, chirurgicale.

I. — DANS LES TUBERCULOSES PULMONAIRES

Dans la tuberculose pulmonaire infantile, MM. Armand Delille, Duhamel et Marty ont vu, sur des enfants présentant des lésions nettement bilatérales, traités par l'extrait méthylique, (injections intramusculaires hebdomadaires à doses progressives depuis 0 cmc. 1 jusqu'à 3 cmc.) l'état généraux s'améliorer presque toujours d'une façon notable et les signes physiques diminuer, parfois modérément au point de vue étendue ou, se modifier légèrement dans un sens favorable.

L'auscultation leur a donné l'impression d'un assèchement des lésions par un processus fibreux.

Cette tendance à la sclérose, ils ont pu la constater chez un enfant mort d'hémoptysie foudroyante ayant reçu, durant sept mois, des injections d'antigène. Des coupes histologiques, faites sur le poumon de cet enfant, montrèrent que la réaction scléreuse se voyait non seulement autour des vaisseaux où elle formait un feutrage épais, mais également autour des tubercules qu'elle étouffait partiellement et qu'elle enveloppait d'une couronne plus ou moins épaisse; les parois des cavernes étaient d'autre part constituées par une coque fibreuse.

Au cours de leurs traitements, ils ont noté l'apparition relativement fréquente d'hémoptysies, comme si les injections d'antigène aboutissaient à une sclérose excessive ou plutôt trop rapide.

Dans une série de recherches intéressantes, ils ont

dosé, par la méthode de Calmette et Massol, les anticorps dans le sérum des enfants tuberculeux. A la suite des injections d'extrait méthylique, ils ont remarqué, dans la majorité des cas, une augmentation des anticorps du sérum. Ils ont vu que le taux de ces anticorps pouvait atteindre des chiffres qui n'avaient été signalés antérieurement, que chez les animaux expérimentalement traités par des inoculations progressives de bacilles. Ils ont signalé également un certain degré de parallélisme entre les variations du chiffre de ces anticorps et les modifications de l'état général.

Chez les adultes, pour stimuler les réactions de défense naturelle de l'organisme contre le bacille de Koch, M. Guinard utilisa, au sanatorium de Bligny, l'extrait méthylique chez 150 tuberculeux environ.

Sans interruption, tous les jours ou tous les deux jours, les malades reçurent, durant plusieurs mois, des injections d'antigène à doses progressives depuis cinq centièmes de centimètre cube jusqu'à 1 centimètre cube par jour.

La régularité dans l'amélioration de l'état de certains malades et la coïncidence de cette amélioration avec l'emploi de l'antigène permettent de croire que celui-ci a pris une large part dans les résultats obtenus.

L'évolution de la maladie suivie à l'auscultation et aux rayons X chez 41 de ses malades mérite d'être reproduite. Ils étaient atteints de tuberculose fibro-caséuse commune, dite du deuxième degré, avec présence de bacilles dans les crachats ou de tuberculose ulcéro-caséuse cavitare localisée.

« 1^o Résultats excellents sous tous les rapports, signes
« adventices disparus ou presque disparus; disparition
« persistante des bacilles dans les crachats : 8 cas.

« 2^o Etat très amélioré et stabilisé dans l'améliora-
« tion obtenue par suspension ou arrêt du mouvement
« évolutif : 14 cas.

« Onze de ces quatorze malades ont accusé une ten-
« dance plus ou moins prononcée à la sclérose, vérifiable
« à l'auscultation et aux rayons X, ce qui, d'ailleurs,
« s'est traduit aussi par des phénomènes de rétraction
« et d'attraction révélés par l'écran.

« 3^o Amélioration ou stabilisation dans un état de
« trêve prolongée : 8 cas.

« 4^o Evolution non complètement arrêtée mais mani-
« festement entraînée et ralentie : 4 cas.

« 5^o Sept malades atteints de tuberculose ulcéro-
« caséeuse étendue cavitaires n'ont tiré aucun bénéfice
« du traitement.

D'une façon générale, les injections ont été bien sup-
portées, les réactions thermiques produites par les
premières doses d'antigène ont été nulles ou de faible
valeur; exceptionnellement, et passagèrement seule-
ment, M. Guinard a été obligé de diminuer les doses.
En terminant, cet auteur insiste sur ce fait que, chez les
fébricitants, la courbe de température se régularise et
a tendance à baisser.

Personnellement, nous avons employé l'extrait mé-
thylique à deux reprises différentes sur des malades
hospitalisés, pour la plupart, dans le service des tuber-
culeux de l'hôpital de Versailles.

Deux fois par semaine nous avons injecté l'extrait antigène à doses progressives depuis 0 cme. 05 jusqu'à un centimètre cube du produit pur.

Nous avons procédé d'abord par injections hypodermiques à la face latérale du bras, mais à la suite de légères réactions locales, caractérisées par une rougeur et un œdème apparaissant deux à trois heures environ après l'injection, (œdème douloureux accompagné ou non d'élévation de température et disparaissant sans traitement 24 à 48 heures après son apparition) nous avons décidé de les faire intramusculaires :

Intramusculaires, la réaction locale disparaît et l'injection du liquide ne donne plus la sensation de brûlure immédiate qu'elle produisait antérieurement.

Sur les 14 malades traités durant six mois au cours de la première série, deux sont partis aux sanatoria avec un état général nettement amélioré mais dont l'état pulmonaire était resté stationnaire, 5 ont subi l'épreuve de la deuxième série, 6 sont morts dans les trois mois qui ont suivi leur traitement.

Au cours de la deuxième série les 5 malades anciens et 10 malades nouveaux furent soumis aux piqûres. Les résultats obtenus sont les suivants : 1 malade est parti au sanatorium, 5 sont morts de l'évolution de leurs lésions, 5 ont un bon état général et l'évolution de la maladie est arrêtée, 4 voient leurs lésions continuer à évoluer très lentement.

Si nous tenons compte que, sauf ceux qui sont allés dans les sanatoria, tous nos malades ont des formes de tuberculose ulcéro-caséuse cavitaire étendue, nos

résultats quoique très médiocres sont intéressants et permettent de poursuivre l'étude de ce médicament.

Au cours de nos essais, nous avons été surpris de l'amélioration de l'état général obtenue chez nos tuberculeux.

Dès la troisième ou quatrième piqûre, l'expectoration était diminuée dans des proportions souvent considérables et devenait moins purulente.

L'analyse des crachats se montra toujours positive mais, le nombre des bacilles par champ microscopique sembla diminuer.

Chez un malade, l'analyse pratiquée à cinq reprises différentes en l'espace de deux mois montra chaque fois l'absence de bacilles de Koch et la présence de pneumobacilles.

Chez tous, rapidement, l'appétit s'améliorait, les sueurs diminuaient, les forces renaissaient et dans deux tiers des cas environ, à la fin du traitement, le poids était augmenté de 1 à 3 kilogrammes.

La coupe thermique n'a été influencée que dans 2 cas seulement. Dans une observation, la température qui, jusqu'alors était normale devint oscillante à la suite des injections et atteignit 37°8. Il nous sembla que chez ce tuberculeux la progression des doses avait été trop rapide et nous croyons que dans les formes de début et à plus forte raison, dans les formes aiguës, les doses très faibles et faibles sont à conseiller.

Dans l'autre observation dans laquelle il s'agissait d'un malade très gravement atteint, la température, oscillant entre 37°3 et 38°5, se régularisa et resta en

plateau à 38°, malgré des complications viscérales.

L'action sur l'état pulmonaire dans ces formes avancées est très médiocre; nous n'avons pu enregistrer, dans les cas les plus favorables, qu'un arrêt ou un ralentissement dans l'évolution des lésions.

Chez 3 malades dont l'un n'avait jamais présenté antérieurement d'hémoptysies, nous avons remarqué au cours du traitement la présence de filets de sang dans les crachats; ces hémoptysies étaient légères, ne duraient parfois que quelques heures et survenaient sans phénomènes congestifs pulmonaires apparents; l'examen rhino-pharyngée pratiqué chaque fois se montra négatif.

De plus, chez 2 malades atteints de laryngite tuberculeuse vraisemblablement, mais dont la nature spécifique n'a pas été vérifiée, nous avons vu les symptômes rétrocéder progressivement et disparaître complètement trois mois après le début du traitement.

Nous devons signaler également que sur les 5 malades décédés, 4 montrèrent à l'autopsie une tuberculose abdominale.

Deux de ces malades présentaient des granulations multiples localisées au péritoine; des coupes pratiquées chez un troisième sur les reins et la rate montrèrent une tuberculeuse de ces organes; enfin chez la dernière malade, en plus de ces lésions multiples, nous avons constaté la présence de pus dans le petit bassin et l'examen de l'appendice nous montra, au niveau de cet organe, tuberculeux sans aucun doute, une érosion lenticulaire.

La fréquence de cette complication chez nos malades traités durant six mois environ et morts dans les trois

mois qui ont suivi la cessation de leur traitement, nous fait penser que chez les tuberculeux dont l'évolution est très avancée, il faut non seulement agir progressivement et longtemps, mais encore ne laisser entre deux séries de piqûres qu'un intervalle de temps très court.

De même que chez les malades atteints de tuberculose cutanée, nous nous sommes aperçu qu'au bout d'un certain temps, après l'interruption des piqûres, il y avait un regain d'activité du processus tuberculeux. Un malade traité à Bligny en 1924, ayant reçu durant six mois des injections d'antigène put reprendre pendant dix mois son métier d'ajusteur sans paraître souffrir de ses anciennes lésions mais, il y a deux mois, à la suite d'une hémoptysie, il vint à l'hôpital avec des lésions cavitaires gauches en évolution depuis déjà un certain temps.

Chez une autre malade, par contre, traitée depuis plus de deux ans, avec entre chaque série de piqûres un repos intercalaire de deux à trois mois, nous voyons se maintenir depuis plus d'un an, la stabilisation des lésions obtenue lors des premières injections.

En somme, c'est un produit très maniable qui paraît, surtout dans les formes localisées, donner des résultats intéressants, il doit être employé à doses suffisantes et progressives pendant un temps très long et, le repos accordé au malade entre chaque série de piqûres doit être d'autant moins prolongé que l'évolution est plus avancée.

Il trouve ses indications dans toutes les formes de tuberculose à marche lentement progressive non justi-

ciables d'une intervention. Il peut être injecté au cours des poussées fébriles ou subfébriles en surveillant les réactions s'ils s'en produit, mais sans crainte de complications.

Il agit principalement sur l'état général qu'il améliore très nettement, l'état pulmonaire paraît favorablement mais légèrement influencé par ce médicament.

OBSERVATION I (Personnelle).

P... E., 30 ans, personne bien constituée n'ayant jamais été malade vient à la consultation le 24 septembre 1925 pour légère hémoptysie survenue il y a une semaine.

Marié depuis huit ans, sa femme et son enfant sont bien portants.

L'examen de l'appareil respiratoire décèle une submatité au sommet gauche; l'auscultation fait entendre des craquements dans la région sous-claviculaire gauche; le sommet droit présente une diminution du murmure vésiculaire.

Il entre à la salle Saint-Charles le 3 octobre. A cette date il pèse 63 kgr. 200; son état général est bon, il ne présente pas de température.

Le 6 octobre, l'examen des crachats est positif, la radioscopie montre un sommet gauche avec grosses taches et quelques marbrures; le sommet droit s'éclaire mal à la toux; le reste du poumon est clair, l'amplitude du diaphragme et les sinus sont normaux.

Du 15 octobre au 14 décembre, date de son départ au sanatorium, le malade reçoit des injections d'extrait méthylique... Il présente à la troisième piqûre une réaction locale avec élévation de température à 38°; à la quatrième

piqûre, seconde réaction locale sans température ; à la sixième piqûre le malade remarque, durant une demi-journée, quelques filets de sang dans ses crachats. Malgré ces incidents, les injections sont poursuivies selon le rythme habituel, elles ne sont suivies d'aucune autre réaction; toutefois, à partir de la quatrième la température qui était jusqu'alors normale présente des oscillations comprises entre 37 et 37°8.

Jusqu'à son départ les signes pulmonaires sont restés identiques à l'auscultation et à la radioscopie, l'examen des crachats est resté positif, son état général n'a pas varié. son poids a augmenté de 2 kgr. 300.

OBSERVATION II (Personnelle).

M^{me} C..., 36 ans, ménagère, sans antécédents héréditaires, présente depuis une grippe contractée en 1918 une extrême faiblesse qui la rend incapable de tenir son ménage.

L'analyse des crachats, l'auscultation et la radioscopie des poumons pratiquées en 1919 se montrent négatives.

A la suite d'une bronchite en 1921, la malade se plaint d'une toux opiniâtre sans expectoration.

En 1923, l'analyse des crachats est positive et en janvier 1924, durant une semaine, elle voit des filets de sang dans ses crachats.

Envoyée au sanatorium, de mars à septembre 1924, la malade ne voit se produire aucune amélioration dans son état pulmonaire et la faiblesse persiste toujours.

Au mois de décembre, elle présente une aggravation de la toux et de l'expectoration, la température monte à 38°5; elle a de plus de la laryngite.

Elle vient alors aux consultations de l'hôpital, son poids

est de 46 kgr. 500, sa température oscille entre 37°4 et 38°5; son état général est altéré et elle ressent une extrême faiblesse. L'analyse des crachats est positive, le Bordet-Wassermann négatif. L'auscultation et la radiographie indiquent une tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse caverneuse étendue à prédominance gauche.

Durant six mois elle subit une série d'injections.

A la fin du traitement son poids est de 48 kgr. 200, sa température est normale, les forces sont revenues, la laryngite a disparu un mois après le début des piqûres, mais les lésions pulmonaires sont identiques et l'analyse des crachats reste positive.

Cette première série a rendu à la malade une température et une activité normales.

De nouveau en traitement depuis octobre 1925, la malade a passé l'hiver sans aucun incident.

La radiographie faite ces jours derniers montre une bande de sclérose au tiers moyen du poumon gauche et une légère déviation du cœur de ce côté,

OBSERVATION III (Personnelle)

Fr... Eugène, 55 ans, manœuvre, sans antécédents particuliers, entre à l'hôpital le 4 août 1925 en poussée évolutive de tuberculose pulmonaire.

Le malade commence à tousser en novembre 1923, deux mois après il se plaint d'une douleur sous-claviculaire gauche.

Le 20 juillet 1925 à la suite d'un refroidissement le malade cesse de travailler et s'alite. Sa toux opiniâtre, son expectoration abondante muco-purulente avec nombreux bacilles, son état général franchement mauvais, la bilatéralité de

ses lésions pulmonaires décident son médecin à l'envoyer à l'hôpital.

Il entre à la salle Saint-Charles le 4 août 1925 en pleine poussée évolutive.

Sans autre thérapeutique que l'hygiène et le repos, cette poussée prend fin vers le 25 août. Durant deux mois on observe le malade, sa température oscille entre 37°3 et 38°5, son état général est légèrement amélioré, l'appétit est meilleur, toutefois, la toux et l'expectoration restent importantes et les lésions pulmonaires s'aggravent lentement; c'est alors, que le 21 octobre on décide de le traiter par l'extrait méthylique.

A ce moment il pèse 48 kgr. 200. La radiographie et les signes pulmonaires montrent : un lobe supérieur atteint dans toute son étendue et la présence d'une caverne, pièce de 5 francs, au sommet, un lobe inférieur gauche et une base droite infiltrés; le sommet droit présente à l'auscultation quelques craquements dans la fosse sus-épineuse.

Durant deux mois régulièrement, à doses progressives, à raison de deux piqûres par semaine, il reçoit des injections d'extrait méthylique.

Un seul incident à signaler : à la cinquième piqûre, sans réaction fébrile, le malade présente une légère réaction locale caractérisée par un œdème, une rougeur et une douleur au point d'injection; cette réaction disparaît deux jours après, sans traitement.

Au bout de ce temps le poids du malade est de 49 kgr. 750 soit une augmentation de 1 kgr. 550; son état général s'est nettement amélioré, la toux est moins fréquente, l'expectoration moins abondante, mais toujours muco-purulente. A partir de la septième piqûre la température reste en plateau à 38 degrés malgré l'évolution de la maladie; elle y

restera jusqu'au dernier moment malgré des complications viscérales.

Les lésions pulmonaires continuent à évoluer et le 21 décembre il présente : à gauche, un souffle amphorique au sommet, des râles humides dans toute l'étendue du poumon; à droite, des signes cavitaires nets au sommet et une diminution du murmure vésiculaire dans tout le reste du parenchyme.

La radiographie pratiquée à ce moment confirme les signes cliniques.

Devant cette évolution le traitement est arrêté.

Dix jours après, le 2 janvier, le malade se plaint de douleurs abdominales, son état général s'altère de nouveau.

Le 5 janvier, il est atteint de diarrhée profuse et présente une réaction péritonéale.

Le 10, il est dans le coma et meurt le 12 janvier.

L'autopsie montre : une congestion intense de tous les viscères abdominaux, des granulations nombreuses sur l'épiploon et le péritoine, des adhérences multiples; la rate est augmentée de volume.

Macroscopiquement, il n'y a pas de granulations dans les organes. Dans la cage thoracique, le poumon gauche ne se rétracte pas, il présente de nombreuses bosselures dues aux tubercules. La rupture des adhérences qu'il a contractées provoque l'ouverture d'une caverne remplie de pus au sommet.

A la coupe, cavernes presque confluentes au sommet et tubercules multiples.

Le poumon droit rétracté présente une énorme infiltration avec granulations disséminées.

Pas de traces de sclérose.

Le cœur est normal

II. — DANS LES TUBERCULOSES CUTANÉES

Depuis Koch, les tuberculines avaient été proposées dans le traitement général des tuberculoses.

Principalement dans les formes cutané-muqueuses, des améliorations et guérisons furent publiées à la suite de l'emploi de ces médications mais, par suite de ses nombreux inconvénients, la tuberculinothérapie fut de plus en plus délaissée.

L'extrait méthylique très maniable, ne possédant aucune toxicité, ne produisant aucun phénomène d'hypersensibilité de l'organisme, devait tenter les médecins.

Simultanément MM. Lortat-Jacob et Berthoux, Boudryon, Halbon et Isaac Georges, Guinard, expérimentèrent ce produit.

Dans leurs essais, l'intensité des réactions focales contribuait à les guider dans la progression des doses à injecter.

Les réactions se sont montrées peu marquées d'une façon générale, toutefois, MM. Halbon et Isaac Georges ont été obligés, chez une malade, d'interrompre leur traitement à la suite de la rougeur intense et de la sécrétion très abondante que présentait la lésion après les injections.

Les doses employées ont atteint progressivement, suivant les expérimentateurs, 2 à 4 centimètres cubes du produit pur par semaine.

Au niveau des lésions tuberculeuses cutanées, ils

ont tous constaté, au cours des piqûres, une certaine rubéfaction des bords des lésions lupiques et une augmentation de la sécrétion purulente de ces lésions; les croûtes, qui les recouvraient, se décollaient et finissaient par se réformer, mais de moins en moins rapidement, à mesure que le traitement se prolongeait.

Au niveau des lésions tuberculeuses des muqueuses gingivale et nasale, grâce aux traitements local et général, l'état des ulcérations s'est amélioré très rapidement, les douleurs se sont calmées, les sécrétions se sont taries, la fétidité a disparu, les plaies ont eu moins de tendance à saigner et une cicatrisation partielle s'est ébauchée. Dans un quart des cas environ la cicatrisation complète a été obtenue.

Cependant, les succès enregistrés ne se maintenaient qu'autant que les injections étaient poursuivies; après chaque interruption de traitement un regain d'activité du processus tuberculeux apparaissait sur les lésions non encore cicatrisées. Des croûtes nouvelles, épaisses, se reformaient, puis tombaient d'ailleurs à nouveau peu de temps après la reprise du traitement.

MM. Lortat-Jacob et Bethoux dans leur étude sur le traitement des lupus par l'antigène méthylique ont reconnu l'action de ce liquide principalement sur les lésions à tendance ulcéreuse ou végétante de vieille date; de plus, ils ont remarqué l'action manifeste de ce produit sur l'état général des lupiques.

Un fait intéressant qui montre la valeur spécifique de l'extrait méthylique, a été signalé par MM. Armand Delille, Isaac Georges et Ducrochet. Bien que ne ren-

trant pas dans le cadre du traitement des affections cutanées je me permets de le rappeler. Ces auteurs ont obtenu par la technique de Mantoux, en introduisant sous l'épiderme un vingtième de centimètre cube d'antigène, des intradermoréactions aussi belles qu'avec la tuberculine. Les réponses, presque sans exception, étaient identiques comme signe et comme intensité à celles fournies par la cuti-réaction à la tuberculine brute.

Dans la seule observation que nous possédons, grâce à l'obligeance de M. le Dr Gautier, nous verrons l'arrêt rapide d'une poussée aiguë survenant au cours de l'évolution d'une tuberculose cutanée et hypodermique.

OBSERVATION IV (Inédite, Dr Gautier)

M^{me} G..., 50 ans, présenté en juillet 1925 des troubles cutanés et généraux à évolution progressive.

Dès l'inspection de la face, on constate l'existence de larges placards érythémateux reposant sur une base œdémateuse. Ces placards, dont l'apparition était amorcée par une brûlure assez marquée, devenaient vite prurigineux et le diagnostic s'égara au début dans le domaine des dermatoses prurigineuses d'origine auto-toxique.

Le Bordet-Wassermann était très légèrement positif.

Les antécédents ne pouvaient servir de guide.

C'est après l'absorption d'un vin fortifiant conseillé à la suite de grandes fatigues, de troubles menstruels et digestifs, qu'apparurent sur les joues et les oreilles, vers la fin de l'année 1924, les premières manifestations cutanées.

En même temps, il existait un œdème douloureux des deux membres supérieurs avec infiltration lardacée au-dessus du pli du coude et des phénomènes de pseudo-rhumatisme assez diffus. Ces phénomènes furent caractérisés d'abord par un lumbago, puis par des douleurs aux bras et aux jambes, une impotence fonctionnelle des membres et un œdème des mains.

Le malade est montré à M. Gougerot; celui-ci établit ainsi le diagnostic : *lupus érythémateux subaigu, sarcoides sclérodermiformes, œdème des membres supérieurs de nature indéterminée.*

L'éruption lupique occupait alors d'une manière presque symétrique le front, les joues, les oreilles et empiétait légèrement sur le cou. Erythème rouge, violacé, tacheté de ponctuations cornées; il reposait par places sur une infiltration œdémateuse.

Les sarcoides, petites tumeurs hypodermiques, lisses, atrophiques, déprimées, plus ou moins adhérentes à la peau, prenaient l'aspect sclérodermique et occupaient les régions fessière, crurale et brachiale inférieure.

Les phénomènes de pseudo-rhumatisme furent dès lors considérés comme du rhumatisme de Poncet.

La cure de sulfarsénol prescrite par M. Gougerot donna de mauvais résultats : aggravation des phénomènes douloureux, poussée aiguë du *lupus* et surtout extension considérable de l'œdème des membres supérieurs qui gagna le cou, la face et provoqua après l'injection de 0 gr. 30 une dysphagie très marquée. La température à ce moment monta à 38°5 et 39° pendant quarante-huit heures.

C'est alors que, devant l'état inquiétant de cette malade, on institua un traitement par l'antigène méthylique.

Les injections furent faites tous les deux jours à doses

régulièrement croissantes : 1/19, 1/20, etc... jusqu'à 1 centimètre cube entier; on fit 16 injections de 1 centimètre cube et voici les résultats obtenus : disparition de la dysphagie et des œdèmes nouvellement apparus dès la quatrième piqûre, retour à la température normale, amélioration marquée des douleurs des membres, réapparition de l'appétit.

Les placards lupiques ont une teinte plus bistrée et ne sont plus aussi urticariens ni prurigineux; une desquamation fine s'installe à leur surface. Les sarcoïdes ne sont plus noyés dans une gangue lardacée douloureuse; on sent les petites tumeurs plus isolées, elles sont moins sensibles spontanément et au toucher.

Signalons enfin que, depuis la fin de ce traitement par l'antigène, quelques éléments lupiques qui siégeaient sur la face interne des joues ont complètement disparu.

Le traitement interrompu par suite d'une absence de la malade sera repris dès son retour.

III. — DANS LES TUBERCULOSES CHIRURGICALES

1^o *Tuberculose ganglionnaires.* — L'action de ce médicament dans les affections tuberculeuses chirurgicales a été jusqu'à présent fort peu étudiée.

Il y a un peu plus d'un an, au début de nos tentatives, nous avons, pour traiter ces affections, injecté de fortes doses d'antigène. Tous les deux jours nous injectons progressivement de l'extrait méthylique et avons atteint 6 centimètres cubes par semaine. Localement les résultats n'étaient pas meilleurs que ceux obtenus actuelle-

ment avec des doses trois fois moindres et, dans certains cas nous avons constaté une aggravation de l'état pulmonaire.

Chez des malades, qui jusqu'alors n'avaient présenté aucun symptôme de lésions pulmonaires, nous avons vu se développer rapidement une tuberculose de ces organes.

Il semble même que les doses excessives n'agissent plus sur les tuberculoses ganglionnaires. Tout dernièrement, à la suite d'une erreur de technique, nous avons examiné un malade qui atteint d'adénite cervicale avait été, durant 6 mois, traité par l'antigène à des doses atteignant 15 centimètres cubes par semaine. Aucune modification de l'état local et général ne s'était produite à la suite de ce traitement intensif.

Sans dépasser 2 centimètres cubes d'extrait méthylique par semaine nous avons traité dans le service, il y a sept mois, quelques cas de ganglions et de fistules. Et tre autres nous avons mis au traitement une malade atteinte de tuberculose pulmonaire présentant, outre un ganglion cervical de la grosseur d'un œuf, une ankylose de l'épaule droite avec fistule s'ouvrant au niveau de l'acromion et qui, depuis quatre mois déjà, était soignée pour deux plaies atones situées à la face externe des 2 cuisses.

Au cours de ce traitement nous avons constaté entre le quinzième et vingtième jour un ramollissement du ganglion puis le trente-quatrième jour l'ouverture et la fistulation de cet abcès. La suppuration diminua rapidement, la fistule se ferma et trois mois après

le début des injections il ne restait plus à la place de cet abcès qu'un nodule fibreux de la grosseur d'un pois.

Les résultats sur les autres lésions tuberculeuses furent moins nets; nous avons enregistré toutefois, une diminution des douleurs de l'épaule, un arrêt dans l'écoulement de la fistule acromiale et un bourgeonnement des plaies aux deux cuisses.

Comme nous le voyons, dans les affections ganglionnaires, l'extrait méthylique donne de très bons résultats. La guérison se fait généralement en deux temps: dans le premier, il se produit des phénomènes congestifs qui aboutissent à l'ouverture de l'abcès et à la suppuration; dans le second temps, il se forme un processus fibreux qui se termine par l'assèchement de la lésion et sa cicatrisation.

Il faut remarquer que la première étape peut faire défaut et nous avons vu, à la consultation, chez 2 malades ayant présenté des ganglions nombreux, petits, durs, des guérisons sans suppuration.

2^o *Tuberculoses osseuses*.— Enfin les affections osseuses tuberculeuses semblent être influencées favorablement par l'extrait méthylique. Chez un malade en particulier, sur lequel le traitement chirurgical était envisagé et devait être mutilant, l'antigène a donné un résultat inespéré.

Malheureusement le nombre très restreint d'observations que j'ai pu recueillir sur ce sujet ne me permettent pas de tirer des conclusions définitives et je ne puis que préconiser ce médicament comme un adjuvant possible dans le traitement des affections osseuses. Il

faut se souvenir également que d'autres médications ont été conseillées et que tout dernièrement encore, à l'Académie de Médecine, M. le professeur Delbet signalait les résultats intéressants obtenus dans les tuberculoses chirurgicales par l'huile iodée selon la méthode de Finikoff.

OBSERVATION V (Inédite, D^r François).

B..., 30 ans, présente une adénite inguinale gauche sans rougeur ni fièvre.

Les ganglions forment un bloc du volume d'un œuf, a partie supérieure en est ramollie et fluctuante.

Une ponction est faite qui amène une petite quantité de pus. Malgré plusieurs ponctions et injections modificatrices la masse ganglionnaire se fistulise.

Le malade est alors soumis au traitement pendant quatre mois.

Dès la deuxième semaine, les ganglions s'affaissent et la masse se réduit au tiers environ du volume primitif.

La fistule se tarit au cours de la troisième semaine et sa cicatrisation est complète à la fin de la cinquième semaine.

Deux mois après, la masse ganglionnaire disparaît et il ne subsiste plus en cet endroit qu'un petit noyau fibreux.

OBSERVATION VI (Inédite, D^r Ballant)

P... A., 30 ans, bourrelier, est examiné le 27 novembre 1925 pour volumineuse adénite axillaire gauche ayant évolué à la façon d'un abcès froid.

Considérée par un médecin des environs comme un phlegmon de l'aisselle, celle-ci est incisée vers le 12 décembre.

Le 29 décembre, l'examen montre, au niveau de la cicatrice, une fistule laissant sourdre un pus abondant ayant l'aspect du pus d'un abcès froid.

La radiographie du 11 janvier, ne révèle aucune lésion osseuse. L'écoulement diminue peu à peu et finit par se tarir le 24 janvier. Le 25 janvier, le malade présente encore une grosse masse ganglionnaire adhérente aux plans profonds et du volume d'une mandarine.

Le traitement est institué; il est fait 11 injections d'extrait méthylé à doses progressivement et rapidement croissantes, depuis 1 centimètre cube de la solution au 1/10 jusqu'à 2 centimètres cubes de la solution pure.

A la cinquième piqûre, le volume de la tuméfaction est nettement diminué et il ne persiste plus aujourd'hui qu'un empâtement local avec quelques adhérences profondes, sans tuméfaction.

Il y a eu véritable fonte de la masse ganglionnaire bacillaire.

OBSERVATION VII (Inédite, Dr François).

B..., 42 ans, est vue en 1924 pour volumineuse tumeur du flanc gauche; on pense à une tumeur périnéphrétique. Elle ne présente aucun trouble intestinal ou urinaire.

L'opération est décidée. Après une incision très externe au niveau du flanc et de l'hypocondre gauches, on tombe sur de vastes adhérentes fibro-caséuses au milieu desquelles on trouve une tumeur volumineuse intestinale.

La résection de la tumeur est faite, on abouche l'anse sigmoïde à la peau.

Le diagnostic de tuberculose intestinale probable est posé.

Autour de la plaie il se développe des fistules multiples donnant un pus d'aspect tuberculeux.

Après deux mois de traitement par l'extrait méthylique , toutes les fistules sont guéries.

En juin 1925, on suture l'intestin et la paroi abdominale est fermée. Malgré tous les soins il se forme une fistule à la partie supérieure de la cicatrice.

De nouveau remise au traitement de l'antigène, la fistule est actuellement guérie.

OBSERVATION VIII (Inédite, D^r Aumont).

A..., 35 ans, consulte pour un spina ventosa suppuré et fistulisé du premier métacarpien.

La résection avec conservation d'une mince tige osseuse pour assurer la continuité du pouce est décidée.

A la suite de cette intervention il s'établit une fistule que les soins locaux et l'héliothérapie n'arrivent pas à guérir.

Le malade est soumis au traitement de l'extrait méthylique à doses progressivement et rapidement croissantes pendant quatre mois.

Actuellement la guérison est complète et la cicatrisation parfaite. De plus le malade a vu disparaître au cours du traitement des phénomènes d'arthrite probablement tuberculeuse qu'il présentait au cou-de-pied gauche.

OBSERVATION IX (Inédite, D^r Aumont).

D..., 54 ans, est atteint de tuberculose du calcanéum avec gros séquestre central et d'une ostéo-arthrite du cou-de-pied à son début.

Résection et évidement du calcanéum, affaissement des parois saines dans la cavité de résection; tamponnement.

Six mois après une petite fistule s'établit.

Le malade est plâtré et envoyé à Berck.

Aggravation de l'état général et de l'état local.

Le malade revient à Versailles.

Une amputation serait nécessaire mais une phlébite compliquée d'embolie pulmonaire s'opposent à toute intervention.

Le traitement local : immobilisation et révulsion, est combiné avec un traitement général par l'extrait méthylique.

A partir du 11 mars 1925, le malade reçoit une injection par semaine d'antigène méthylique à doses progressivement et rapidement croissantes : $1/4$, $1/2$, $3/4$ puis 1 centimètre cube du produit pur.

La fistule est fermée depuis deux mois, le pied est actuellement guéri.

CONCLUSIONS

1° L'extrait méthylique de bacilles de Koch ne produit aucune réaction générale importante ; son emploi n'offre aucun danger sauf, peut-être, une tendance à provoquer des hémoptysies dans les tuberculoses pulmonaires.

2° Le traitement doit se faire par injections sous-cutanées ou intramusculaires, à doses faibles, lentement et régulièrement progressives, le plus longtemps possible. Au cours des interruptions de traitement il faut toujours craindre une reprise de l'activité des lésions et être prêt, dans ce cas, à recommencer une série de piqûres.

3° Son action, dans les tuberculoses pulmonaires, est passagère mais nettement favorable sur l'état général ; elle est moins évidente sur l'état pulmonaire malgré le processus de sclérose remarqué par certains auteurs.

Il agit, dans les tuberculoses cutané-muqueuses, comme un excellent adjuvant de la thérapeutique externe.

Il donne ses plus constants et plus beaux succès dans les affections ganglionnaires tuberculeuses.

Il paraît influencer favorablement les affections osseuses tuberculeuses, bien que nous ne possédions pas de radiographie montrant la récalcification des os.

4° Sa valeur curative ne nous paraissant pas suffisamment démontrée pour permettre la suppression des traitements classiques et des mesures d'hygiène indispensables aux tuberculeux, l'extrait méthylique doit être associé aux divers traitements : repos, hygiène, héliothérapie, traitements chirurgicaux.

Vu : le président de la thèse
P. CARNOT

Vu : le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris,
LAPIE

BIBLIOGRAPHIE

- BOQUET (A.) ET NÈGRE (L.). — Mode de préparation et pouvoir antigène des extraits alcooliques de bacilles tuberculeux. C. R. Soc. de Biol., 19 juin 1920.
- Valeur antigène des extraits alcooliques de bacilles tuberculeux et des émulsions de bacilles tuberculeux biliés. *Revue de la tuberculose*, août 1920.
- Sur le pouvoir antigène des extraits méthyliques de bacilles tuberculeux. C. R. Soc. de Biol., 15 janv. 1921.
- ARMAND-DELILLE (P.), HILLEMANT (P.) ET LESTOCQUOY (Ch.). — Etude sur les antigènes tuberculeux au moyen de l'antigène méthylique. *Rev. de la tuberculose*, 11 juin 1921.
- BEZANÇON (F.) ET BERGERON. — Valeur pratique de la réaction de fixation aux antigènes tuberculeux. *Rev. de la tuberculose*, 11 juin 1921.
- BOQUET (A.) ET NÈGRE (L.). — Sur la recherche des anticorps tuberculeux par les extraits méthyliques de bacilles de Koch. *Rev. de la Tuberculose*, 11 juin 1921.
- Sur la propriété antigène *in vivo* des extraits méthyliques de bacilles de Koch. C. R. Soc. de Biol., 18 mars 1922.

- Pouvoir antigène *in vivo* et *in vitro* des bacilles de Koch et de leurs extraits. C. R. Soc. de Biol., 25 mars 1922.
- Effets des injections de l'extrait méthylique de bacilles de Koch sur l'évolution de la tuberculose expérimentale du cobaye et du lapin. C. R. Soc. de Biol., 2 nov. 1922.
- CALMETTE (A.). — L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux. Paris. Masson, éd. 1922.
- BOQUET (A.) ET NÈGRE (L.). — Sur l'action locale et générale de l'antigène tuberculeux méthylique chez les tuberculeux. C.R. Soc. de Biol., 28 avril 1923.
- Sur les propriétés biologiques des lipoides de bacilles tuberculeux. *Annales Inst. Past.*, sept. 1923, p. 787.
- ARMAND-DELILLE, DUHAMEL (G.) ET MARTY (P.). — Processus fibreux du poumon chez un jeune sujet tuberculeux ayant reçu des injections d'antigène méthylique. C. R. Soc. de Biol., 1923, p. 1216.
- ARMAND-DELILLE, GEORGES (ISAAC) ET DUCROCHET. — Anticorps du sérum de certains enfants. C. R. Soc. de Biol., 1923, p. 48.
- Intradermoréaction avec l'antigène méthylique. C. R. Soc. de Biol., 1923, p. 429.
- NÈGRE (L.) ET BOQUET (A.). — Action des divers constituants du bacille de Koch sur l'évolution de la tuberculose expérimentale du lapin et du cobaye. C. R. Acad. des Sc., 3 mars 1924.
- Action de l'antigène méthylique sur l'évolution de la tuberculose expérimentale du lapin et du cobaye. *Rev. de la Tuberculose*, juin 1924, p. 380.
- HALBRON ET GEORGES (ISAAC). — Essais de traitement de

quelques cas de lupus tuberculeux par l'antigène méthylique de Boquet et Nègre. *Revue de la Tuberculose*, juin 1924, p. 422.

ARMAND-DELILLE, DUHAMEL (G.) ET MARTY (P.). — Etude de l'influence de l'antigène méthylique chez un certain nombre d'enfants tuberculeux. *Revue de la Tuberculose*, août 1924.

LORTAT-JACOB ET BETHOUX. — Traitement du lupus par l'antigène méthylique. *Revue de la Tuberculose*, oct. 1924, p. 632.

BOQUET ET NÈGRE. — Essais de traitement de la tuberculose expérimentale du lapin et du cobaye par l'antigène méthylique. *Annales de l'Institut Pasteur*, févr. 1925.

GUINARD (L.). — L'antigène méthylique comme adjuvant dans la thérapeutique de la tuberculose. *Presse médicale*, 4 juillet 1925.



